

L1 ANSWER 3 OF 3 WPINDEX (C) 2002 THOMSON DERWENT

AN 1988-065237 [10] WPINDEX

DNN N1988-049405 DNC C1988-029192

TI Implant suitable for in growth into blood vessels and cells - comprises matrix of open pored, foamed plastic moulding based on a polyester.

DC A23 A96 D22 P32 P34

IN HINSCH, B; WALTHER, C

PA (ETHI) ETHICON INC; (JOHJ) JOHNSON & JOHNSON

CYC 11

PI DE 3644588 C 19880310 (198810)\* 7p

EP 274898 A 19880720 (198829) EN

R: BE ES GB IT LU NL SE

AU 8783089 A 19880630 (198834)

BR 8707042 A 19880802 (198836)

JP 63255068 A 19881021 (198848) <--

ADT DE 3644588 C DE 1986-3644588 19861227; EP 274898 A EP 1987-311363 19871223; JP 63255068 A JP 1987-327537 19871225

PRAI DE 1986-3644588 19861227

REP A3...8941; EP 11528; EP 202444; EP 204931; GB 2008135; No-SR.Pub; US 4181983; WO 8600533; WO 8607250

IC A61F002-02; A61L027-00; C08J005-06; C08L067-00

AB DE 3644588 C UPAB: 19930923

An implant consists of A) a matrix of an open pored, foamed plastic moulding based on a) resorbable polyesters, e.g. poly-p-dioxanone, polylactides or polyglycolides or their copolymers having b) a pore size 10-200 (20-150) microns and contg. embedded B) at least 1 reinforcing element having a textile structure and consisting of a resorbable plastic.

The reinforcing elements pref. have the same or a slower resorbability than the matrix. The reinforcing elements can be made of fibres, yarns, tubing, tapes in the form of e.g. woven, knitted or nonwoven fabrics. The matrix has a density 0.05-0.60 g/cc. The implant is produced by dissolving the matrix polymer in a solvent, esp. contg. crystalline organic cpds., salts of (in)organic acid, freezing the soln. together with the reinforcement in a mould, removing the solvent by freeze drying and extracting the organic cpds or salts by extracting with an inert solvent. A suitable solvent to dissolve the polymer is e.g. 1,4 dioxane.

ADVANTAGE - The implant has a pore size sintered for ingrowth into blood vessels and cells while having satisfactory mechanical strength, esp. tear strength; the matrix can be produced without surfactants, stabilisers, slip agents, physical or chemical propellants.

0/0

FS CPI GMPI

FA AB

MC CPI: A05-E02; A09-A; A12-B02; A12-S04A; A12-S08D; A12-V02; D09-C01B



⑫ 公開特許公報(A)

昭63-255068

⑮ Int. Cl.<sup>4</sup>  
A 61 L 27/00

識別記号 庁内整理番号  
Y-6779-4C

⑬ 公開 昭和63年(1988)10月21日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全8頁)

⑭ 発明の名称 移植片

⑯ 特 願 昭62-327537

⑰ 出 願 昭62(1987)12月25日

優先権主張 ⑱ 1986年12月27日 ⑲ 西ドイツ(DE) ⑳ P3644588.6

㉑ 発 明 者 ベルンハルト・ヒンシ ユ ドイツ連邦共和国デイ・2000ノルダーシュテット・トラベ  
シュトラッセ 1

㉒ 発 明 者 クリストフ・バルター ドイツ連邦共和国デイ・2358カッテンドルフ・アムブラー  
ムベルク 19

㉓ 出 願 人 エチコン・インコーポレーテッド アメリカ合衆国ニュージャージー州08876サマービル・ユ  
ーエスルートナンバー22

㉔ 代 理 人 弁理士 小田島 平吉

明 細 書

1 発明の名称

移植片

2 特許請求の範囲

1) ポリ-p-ジオキサノン、その他のポリヒドロキシカルボン酸、ポリラクチド又はポリグリコリド並びにそれらの共重合体のような再吸収性のポリエステルに基いた連続気泡性のフォーム状プラスチック材料の移植片であって、再吸収性のプラスチックから形成された織物状の一種又は多種の補強要素が、10ないし200  $\mu\text{m}$  の気孔径を持つ連続気泡性プラスチックマトリックス中に埋め込まれていることを特徴とする移植片。

2) 該マトリックスの再吸収性プラスチックと比較して、織物状補強要素の再吸収性プラスチックが同一又はやや遅い再吸収性を有することを特徴とする特許請求の範囲1項記載の移植片。

3) 該織物状補強要素が繊維、糸(threads)、ホース、ストリップ又はフリース状に編成(knit)され、製織され、加捻(twist)され、編組(braid)され又はフェルト状であることを特徴とする特許請求の範囲1項記載の移植片。

4) 連続気泡性のプラスチックマトリックスが20ないし150  $\mu\text{m}$  の気孔径を有することを特徴とする特許請求の範囲1項ないし3項記載の移植片。

5) プラスチックマトリックスの密度が0.05ないし0.60  $\text{g}/\text{cm}^3$  であることを特徴とする特許請求の範囲1項ないし4項の何れかに記載の移植片。

6) ポリ-p-ジオキサノン、ポリラクチド又はポリグリコリドを溶剤中に重合体として5ないし30重量部の濃度に溶解し、該プラスチック溶液と共に織物補強要素を成形型中において冷凍し、そして凍結乾燥法によって溶剤を除去することを特徴とする特許請求の範囲1項ないし5項記載の移植片の製造方法。

7) 使用される溶剤がヘキサフルオロイソプロパノール、1,4-ジオキサン又は1,4-ジオキサンとC<sub>2</sub>ないしC<sub>4</sub>アルコールの酢酸エステルと

の容量比99:1ないし50:50の混合物であることを特徴とする特許請求の範囲6項記載の方法。

8)内部粘度(inherent Viscosity)が0.5ないし3.0のポリ- $\alpha$ -ジオキサノン又は内部粘度が0.5ないし2.2のポリラクチド又は内部粘度が0.5ないし4.0のポリグリコリドが使用されることを特徴とする特許請求の範囲6項又は7項記載の方法。

9)織物補強要素がプラスチック溶液で含浸され、次いで冷凍され且つ凍結乾燥されることを特徴とする特許請求の範囲6項ないし8項の何れかに記載の方法の変更法。

10)結晶性有機化合物、有機酸の塩又は無機塩が溶剤に添加され、そして凍結乾燥後、適当な不活性な溶剤で移植片から抽出されることを特徴とする特許請求の範囲6項ないし8項の何れかに記載の方法の変更法。

### 3 発明の詳細な説明

本発明はポリ- $\alpha$ -ジオキサノン、ポリラクチド又はポリグリコリド及びそれらの共重合体のよ

334,595号及び米国特許第4,292,972号によって公知である。例えばヒドロキシルアバタのような注型性のセラミック物質は別として、該特許はハイドロコロイド(hydrocolloid)、ゼラチン又はコラーゲンのような生体高分子、並びに合成再吸収性重合体に関する。しかし今日までの所、後者の範ちゅうに入る生成物は実際的な重要性を獲得していない。ペプチド含有重合体から作成された生成物は、拒絶及び被包(encapsulation)に至る強い体内異物反応を起こすので不適当である。

その良好な生理学的相溶性の結果として、例えば脂肪族ヒドロキシカルボン酸の合成再吸収性重合体は、例えば米国特許第4,181,983号によって多孔質移植片として提案されており、該特許によればラクチドは150ないし200℃の高温において真空中で酸素を遮断しつつ、テトラフェニル錫のような触媒を用いて重合される。得られた重合体をジオキサン/水からベンゼン中で再沈殿した後、30%メタノール及び70%ベン

ゼンな再吸収性のポリエステルを基剤とした連続気泡性のフォーム状プラスチック材料から成る多孔質の移植片(implant)、並びに低温及び高真空中で重合体溶液を凍結乾燥することにより該移植片を製造する方法に関する。

最近、障害を受け、損傷した又は失われた体の一部に一時的な支持を与え、吸収されるまで体自身の構造の代わりを務める体内再吸収性移植片が医学分野において使用されるようになってきた。緊密な材料から作成された移植片は、材料の硬度が過剰であり、及び特に移植片への体液、細胞及び血管の浸透が不可能であるので、新しい組織が形成出来ないという理由によって不適当である。

再吸収性プラスチックの繊維又はモノフィラメントから製造された米国特許第3,739,773号による織物構造は、平板な構造物であるので体液に対する浸透性があり過ぎ、従って多くの用途、例えば硬膜の代用としては不適当である。

更に、多孔質且つ再吸収性の人工補装具は西ドイツ特許公開公報第3,218,150号、同3,

ゼンの溶剤混合物に溶解し、オレイン酸ナトリウムのような界面活性剤を添加する。最終ベンゼン溶液中のポリラクチド濃度は好適には3.5重量%であり、湿潤剤として使用されたオレイン酸ナトリウムの量は0.25ないし2.5重量%の範囲内にある。ベンゼン溶液を次いでドライアイス中で冷凍し、高真空中で18時間凍結乾燥する。しかしこれらの生成物はポリラクチドが100,000以上の高分子量(Mw)であるために再吸収過程が余りにも長過ぎ、且つ得られる気孔径が20 $\mu$ m以下のために、体液が気孔に浸透せず、細胞が内部に移動せず、血管が中で成長できないので、新しい組織を形成することができないので不適当であるという欠点を抱えている。洗剤の必然的な添加のために、僅かに液の浸透は容易となるが、引き続き生理学的な治癒過程を扶助することはできない。更にフォーム材料中への体液の吸収を改善する、例えば合成物である陰イオン性、陽イオン性又は両性界面活性剤又は石鹸のような界面活性化合物は、生理的に無害でないとは言えない。

化学的に作用する発泡剤を用いて多孔質の連続気泡フォーム状材料を製造する他の通常の方法は、発泡剤の残渣が後に残り、又は反応生成物が生じ、それが再吸収性ポリエステルのような敏感な重合体を少なくとも部分的に分解するために、不適当である。

固体状又はペースト状のプラスチックを加熱金型中で吹き込みガス混合物により通気処理し、次いで圧縮し、ゲル処理の終了後減圧して予備成形し、次いで得られた発泡ブロックを安定化炉中で再度加熱し、膨張させる高圧発泡(gassing)法は不適当であって、その理由は孔径を均一にするために界面活性化合物及び/又は成核剤を添加することが必要であり、それが発泡体中に残るので、医学用移植片には使用不能であるからである。

本発明は、多孔質で、その気孔が血管及び細胞の成長に適当な寸法、即ち、10ないし200、及び好適には20ないし150  $\mu$ mの平均直径を有している移植片、及びその製造法を提供することをその課題としているが、それは10  $\mu$ m

に採用された製造条件、例えば冷凍速度に余り大きくは依存しないという驚くべき発見に基づいている。しかし、溶剤の選択には依存し、それによっても気孔径寸法の分布、気孔径及び気孔の形状が影響を受ける。

繊維、糸、ブレード、編成布等のような再吸収性プラスチックの繊維状補強部材を組み込むことによって、フォーム材料の多孔質特性、柔軟性及び弾性を要えることなく、著しく機械的強度を向上させることが見出されたことは驚くべきである。補強部材の選択の効用として、例えば平行繊維又は糸は一方方向のみの安定性を増強するが、網状平板構造物は対応する表面の総ての方向への安定性を増強するというように、機械的強度を空間的に一方方向、又は多方向にわたって増強することができる。

更に本発明を以下に例を挙げて詳細に説明する。

#### 1. プラスチックマトリックスの製造

原料重合体の製造を下記に記載する：

実施例 A: ポリラクタド

以下の直径を有する余りに小さ過ぎる気孔は其中で血管等の成長が不可能であって、且つ気孔が大きいと多孔質移植片の機械的安定性の低下を招くからである。

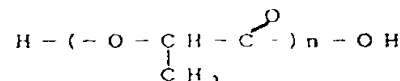
更に本発明によって、発泡体の製造に普通に使用される助剤、例えば界面活性物質、安定剤、潤滑剤、物理的又は化学的発泡剤を用いることなく上記のような連続気泡重合体の製造を行うことができる。

細胞及び血管が気孔内で成長できる適当な連続気泡構造であるにも拘わらず、適当な強度及び特に引張強度を有する移植片を提案することが最終的に本発明の課題である。

かくして本発明の課題を解決するために、“主請求の範囲”の特徴に従って構成され、且つ好適な具体化が“従属請求の範囲”に示されている前記の形式の移植片が提案される。更に本発明の課題を解決するために、移植片の製造が提案される。

本発明は、該移植片の引張強度が凍結乾燥される溶液の重合体含量に依存し、且つ凍結乾燥の間

原料重合体は酸素を遮断しながら、純粋なラクチド結晶を150ないし200℃の範囲の温度で0.002重量%のテトラフェニル錫を用いて重合させ、得られた重合体に水を加えてジオキサンから沈殿させ、ついで高真空下で乾燥することにより製造される。これらのポリラクチドは下記の一般式：



但し  $n$  は分子量20000ないし85000に対応して300ないし1200の値を有する。

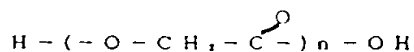
を有する。

ポリ-L-ラクチド、ポリ-DL-ラクチド、並びにこれら二物質の共重合体及びグリコリドとの共重合体は、特に本発明の生成物及び方法に使用できる。グリコリド以外に、ポリラクチドは、例えば米国特許第4,181,983号、第3段、26ないし36行に参照されるように他の単量体

をも含むことができる。

#### 実施例 B:ポリグリコリド

本発明で使用するポリグリコリドはグリコール酸の重合によって得られ、下記一般式:



但し  $n$  は分子量が10000ないし50000の範囲内にあるような値である。

を有する。これらのポリグリコリドは、真空中で酸素を遮断しながら約4ないし5時間、230℃で銅(II)-オクタノエート及びグリコール酸と共にグリコリドを重合し、そして冷却後、ポリグリコリドを白色、不透明な粘稠な物質として分離することにより製造される。1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール中で測定した内部(inherent)粘度は0.5ないし4の範囲にある。

#### 実施例 C:グリコリドとラクチドとの共重合体

9重量%のグリコリド及び1重量%のL-ラクチドを、西ドイツ国特許公開公報第216290

の内部粘度(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール中で測定)は0.5ないし3の範囲、好適には1.5ないし2.2の範囲にある。

#### II. プラスチック溶液又は分散物の製造

溶剤の選択及び凍結乾燥すべき溶剤中の再吸収性プラスチックの濃度、及び随時変更法の場合には結晶性添加剤の添加が、プラスチックマトリックスの製造に対し決定的である。特に後者の場合には他の溶剤を使用することができる。

##### A. 溶剤の影響

本発明により下記の溶剤が使用される:

- 1,4-ジオキサン
- 9:1の比率で1,4-ジオキサンとC, ないしC, アルコールの酢酸エステル、即ち酢酸エチルとの混合溶剤、
- ヘキサフルオロイソプロパノール、及び比較溶剤として
- 界面活性剤を併用し、又は併用しないベンゼン。

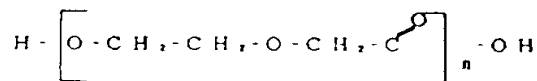
各場合において実施例Aによるポリ-L-ラク

チド5 gを夫々の溶剤100 g 中に入れ、20℃から-60℃まで30ないし300秒の間に冷却し、次いで真空中で凍結乾燥する。

下記の第I表は重合体マトリックスの多孔質構造に及ぼす溶剤の選択の影響を示している。

#### 実施例 D:ポリジオキサノン

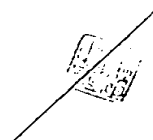
本発明で使用するポリジオキサノンは下記一般式



を有している。ポリジオキサノンは酸素及び水分を遮断しながら、120ないし150℃で、1ないし4時間以内に、銅触媒、例えば銅(II)-カブリエートの存在における2-オキソ-1,4-ジオキサンの開環重合によって重合される。重合体

チド5 gを夫々の溶剤100 g 中に入れ、20℃から-60℃まで30ないし300秒の間に冷却し、次いで真空中で凍結乾燥する。

下記の第I表は重合体マトリックスの多孔質構造に及ぼす溶剤の選択の影響を示している。



## 第 1 表

## 気孔の構造に及ぼす溶剤選択の影響

溶 剤	気 孔 特 性	
A-a ジオキサン	開口した、円形の気孔	:直径 20-50 $\mu\text{m}$
A-b ジオキサン/酢酸エチル 9:1	開口した、円形の気孔	:直径 20-60 $\mu\text{m}$
A-c ヘキサフルオロイソプロパノール	開口した、円形の気孔、繊維状	:直径 10-50 $\mu\text{m}$
A-d <sub>1</sub> ベンゼン	直径10 $\mu\text{m}$ 以下の長い導管状、 少数は20-100 $\mu\text{m}$ の卵形の気孔	
A-d <sub>2</sub> ベンゼン+2.5%界面活性剤	伸びた気孔 (繊維状生成物)	:直径 5-25 $\mu\text{m}$

第1表の値は、本発明で使用される溶剤のみが適当な重合体マトリックスをもたらすことを明らかに示している。第Ⅱ表に示すように、実施例B(ポリグリコリド)、実施例C(共重合体)及び実施例D(ポリジオキサン)による他の重合性高分子についても類似の結果が得られている。

## B. 濃度の影響

異なった濃度の異なった重合体がA-b)のようにジオキサン及び酢酸エチルの9:1溶剤混合物中で処理され、凍結乾燥された。下記の第Ⅲ表は本発明の濃度範囲の中間の濃度を考慮に入れた際に、優れた気孔径及び気孔の分布が得られることを示している。



## 第 II 表

## L-ラクチドとグリコリドの共重合体の気孔構造に及ぼす溶剤選択の影響

グリコリド (共重合体中の重量比)	ラクチド	溶 剤	気 孔 特 性
90	10	ヘキサフルオロイソプロパノール	繊維状、円形、開口気孔、 直径約20-100 $\mu$ m
30	70	ジオキサン/酢酸エチル 9:1	円形の開口気孔 直径20-50 $\mu$ m

## 第 III 表

## 気孔係に及ぼす重合体の濃度の影響

重 合 体	濃 度 (g/溶剤100 ml)	気 孔 特 性	
ポリ-L-ラクチド	5	開口した円形気孔	:直径 20-50 $\mu$ m
	7.5	開口した円形気孔	:直径 20-100 $\mu$ m
	12	開口した円形気孔	:気孔の80% 20-100 $\mu$ m
			気孔の20% $\leq 20 \mu$ m
	16	開口した円形気孔	:気孔の10% 20-30 $\mu$ m 気孔の90% $\leq 20 \mu$ m
グリコリド及びラクチドの 共重合体 3:7	12	開口した円形ないし伸びた気孔:	気孔の80% 20-100 $\mu$ m
			気孔の20% < 20又は>100 $\mu$ m
グリコリド及びラクチドの 共重合体 3:7	7.5	開口した円形ないし伸びた気孔:	直径 20-80 $\mu$ m
			気孔の88% 20-100 $\mu$ m
ポリ-D,L-ラクチド	7.5	開口した円形気孔	気孔の10% $\leq 20 \mu$ m
			気孔の2% 100-150 $\mu$ m



## C. 結晶性添加剤による気孔径分布の調節

4部のシラクチド及びグリコリドの共重合体(9:1)、及び1部のクエン酸を粉末化し、篩別し、分級して、混合物を40部の1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノールを用いて溶解及び／又は懸濁化する。Aに記載されたように、この混合物を冷凍し、凍結乾燥する。

得られる粗製のフォームからテトラヒドロフランでクエン酸を抽出する。

フォームは円形の開口した孔を含み、その気孔径は使用されたクエン酸の粒子径分布に大きく依存している。一例が第IV表に示されている。

第IV表

## 気孔構造に及ぼす結晶性添加物の影響

クエン酸の粒子寸法		発泡体中の気孔寸法	
80%	20 $\mu$ mないし40 $\mu$ m	75%	70 $\mu$ mないし40 $\mu$ m
80%	$\leq 20\mu$ m	90%	$\leq 20\mu$ m

## Ⅲ. 移植片の製造

## 実施例 1

ポリ-シラクチドの2.0ないし30.0 g

を各場合共100 mlの1,4-ジオキサン/酢酸エチル(90:10)に溶解し、種々の溶液を調製する。重量比9:1のシラクチド及びグリコリドの共重合体から成る補強部材を、その部材これらの溶液中に入れ込む。次いで深皿中に在る網状物を30ないし90秒間で-60℃まで冷凍し、次いで凍結乾燥する。

第V表は補強用インサートがない場合、50 mm/分の張力計及び2×10×50 mmの試験片を用いて測定された重合体マトリックスの引張強度の値を示し、破損面引張強度が指示された引張強度を表わしている。

試験の結果、重合体マトリックスの引張強度は重合体濃度の増加(試験1-4)と共に、及び凍結条件が低温(試験5)の時に上昇し、普通の溶剤の場合(試験2及び6を試験7と比較して)比較的低い値であることが明らかとなった。

第V表

## 補強部材の無い場合の多孔質移植片の引張強度

試験番号	重合体濃度 (g/溶剤100 ml)	引張強度 N/mm <sup>2</sup>	冷凍条件	溶剤
1	4	0.10	A	1,4-ジオキサン/酢酸エチル 9:1
2	6	0.35	A	
3	10	0.90	A	
4	15	1.95	A	
5	4	0.28	B	
6	6	0.53	A	1,4-ジオキサン/ イソアミル 19:1
7	6	0.30	A	ベンゼン

A 30-300秒間に20℃から-60℃に冷凍

B 30-300秒間に20℃から-130℃に冷凍

第Ⅵ表は実施例1により重合体マトリックス中で繊維補強部材を使用すると引張強度が驚異的に上昇することを示している。

第Ⅵ表

## 補強された多孔質移植片の引張強度

重合体濃度 (g/溶剤100ml)	引張強度 N/mm <sup>2</sup>	補強用部材
4	0.10	無し
4	1.35	糸(フィラメント当たり0.22tex) 長さ 2-5cm
4	8.0	編成網状物
10	1.30	糸(フィラメント当たり0.22tex) 長さ 1-5mm
10	10.2	編成網状物

第Ⅵ表は種々な編織構造の繊維補強部材を用いた多孔質の管状移植片の引張強度の増加を示している。

第Ⅶ表

## 編織補強部材で補強された多孔質移植片の破断力

破断力	補強部材
1.4 N	無し
40	肉厚ホース状、2×6.2tex糸
70	不浸透性ホース状、 4×6.2tex 糸
150	極めて肉厚な不浸透性ホース状、8×6.2tex 糸
試験体：	外径 4mm 内径 2.7mm
重合体濃度：	5g/溶剤100ml
補強部材：	レーラクチド及びグリコリドの1：9共重合体

特許出人 エチコン・インコーポレーテッド

代理人 弁理士 小田 島 平 吉